

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 970**

21 Número de solicitud: 201131259

51 Int. Cl.:

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61K 31/4196** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **22.07.2011**

30 Prioridad:  
**23.07.2010 EP 10382204**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**06.08.2012**

71 Solicitante/s:  
**COMBINO PHARM, S.L.**  
**FRUCTUOS GELABERT, 6-8**  
**08970 SANT JOAN DESPI, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:  
**PUIGVERT COLOMER, Marina y**  
**LLORET PÉREZ, Sergio**

74 Agente/Representante:  
**Arias Sanz, Juan**

54 Título: **COMPOSICIONES DE UN DERIVADO DE 1-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)BUTAN-2-OL Y SUS PROCEDIMIENTOS DE FORMULACIÓN**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden voriconazol y menos que o igual a aproximadamente 0,17% p/p de 2,4-difluoro-1H-1-il-1,2,4-triazolacetofenona, en particular a soluciones acuosas y polvos liofilizados, y procesos mejorados de formulación de los mismos.

ES 2 385 970 A1

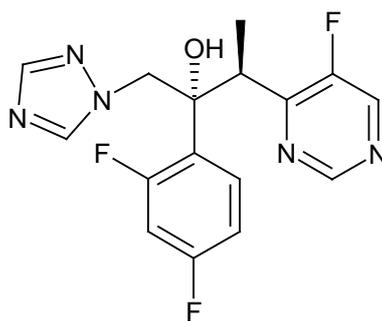
## DESCRIPCION

Composiciones de un derivado de 1-(1*h*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol y sus procedimientos de formulación

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a las composiciones que comprenden voriconazol, en particular soluciones acuosas y polvos liofilizados y a sus procedimientos mejorados de formulación.

El voriconazol es una sustancia farmacéutica activa con una fórmula empírica de C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O y un peso molecular de 349,31. El voriconazol es la denominación común internacional del (2*R*,3*S*)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol, que se representa con la fórmula (I)



(I)

10

15 El voriconazol se describe en la patente europea EP 0440372B. Precisamente, en el ejemplo 7 de la EP 0440372B, el producto final voriconazol se obtiene como un sólido cristalino, que presenta un punto de fusión de 127 °C y una rotación óptica específica de -62 ° (c = 1 mg/ml). El voriconazol es una sustancia activa farmacéuticamente disponible comercialmente conocida por ser útil para el tratamiento de algunas infecciones por hongos.

15

20 Un problema asociado con el uso del voriconazol, sin embargo, es que el voriconazol es prácticamente insoluble en agua. Específicamente, en *Drug Metab. Dispos.* 2003, 31, 731, se describió una solubilidad acuosa de 0,7 mg/ml para el voriconazol, que corresponde a un fármaco muy poco soluble según la Farmacopea US. Además, el voriconazol no es estable en agua.

20

En vista de las propiedades del voriconazol discutidas anteriormente, ha resultado difícil el desarrollo de composiciones acuosas, en particular soluciones acuosas intravenosas, con una vida útil suficiente. Además, ha resultado problemático el desarrollo de composiciones de voriconazol generalmente con un perfil de impurezas deseado preparadas de modo ventajoso mediante procedimientos eficaces de formulación.

25

25 En la patente US 6632803 se hace mención a la baja solubilidad acuosa analizada anteriormente asociada con el voriconazol, su inestabilidad en agua y, por lo tanto, a las dificultades de formulación asociadas. En la patente US 6632803 se describe además que la solubilidad en agua del voriconazol puede aumentar mediante una encapsulación molecular con un derivado de la sulfoalquil-éter-ciclodextrina del tipo mencionado en la solicitud de patente internacional WO 91/11172, particularmente si n es 5 (un derivado de β-ciclodextrina) y el anillo de ciclodextrina se sustituye por grupos de sulfobutilo. La patente US 6632803 describe además que la estabilidad acuosa del complejo de derivados de ciclodextrina y voriconazol se puede mejorar mediante liofilización (secado por congelación). Los derivados de la ciclodextrina utilizados en las formulaciones según la patente US 6632803 producen un producto liofilizado acabado que permite acomodar altos niveles de humedad (hasta 3,0%) sin un efecto perjudicial sobre la estabilidad. Además, según la patente US 6632803, el uso de estos derivados de la ciclodextrina controla y minimiza la formación del enantiómero inactivo del voriconazol. El ejemplo específico de la patente US 6632803 es el que se describe a continuación, en el que la sulfobutil-éter-β-ciclodextrina presenta una sustitución promedio de sulfobutil-éter de 6,5 por molécula de ciclodextrina y cada unidad de sulfobutil-éter está presente como su sal sódica.

30

35

Tabla 1

Ingrediente	mg/ml
Voriconazol	10.000
Sulfoalquil-éter-β-ciclodextrina	160,000
Agua para inyección	hasta 1,000 ml

5 El voriconazol se comercializa como una solución intravenosa con la marca comercial Vfend™ según los excipientes de la patente US 6632803 descritos anteriormente. Más específicamente, el producto intravenoso aprobado Vfend™ es un polvo liofilizado blanco que contiene nominalmente 200 mg de voriconazol y 3200 mg de sulfobutil-éter-β-ciclodextrina de sodio en un vial de vidrio transparente de tipo I de 30 ml. Vfend™ intravenoso está destinado a tratamientos mediante infusión intravenosa. Es un producto sin conservantes, de dosis única. Los viales que contienen 200 mg de voriconazol liofilizado están destinados para la reconstitución con agua para inyección para producir una solución que contiene 10 mg/ml de Vfend™ y 160 mg/ml de sulfobutil-éter-β-ciclodextrina de sodio. La solución resultante se diluye entonces antes de la administración de 5 mg/ml (o menos), antes de la administración como una infusión, a un flujo máximo de 3 mg/kg por hora durante 1 a 2 horas.

10 La patente CN 1788725 también describe un producto liofilizado del voriconazol, en el que la ciclodextrina es una hidroxipropil-β-ciclodextrina. La patente CN 1788725 también describe el uso de otros posibles excipientes como por ejemplo manitol, lactosa, dextrano, glucosa, glicina, gelatina, povidona o similares en un producto liofilizado del voriconazol. Los ejemplos específicos de la patente CN 1788725 están, sin embargo, basados en primer lugar en el concepto general del voriconazol, hidroxipropil-β-ciclodextrina y agua para inyección aunque hay también un ejemplo adicional que incluye además la presencia de manitol. Ninguno de los otros posibles excipientes mencionados anteriormente se describe en un ejemplo específico de la patente CN 1788725.

20 La solicitud de patente WO 2006/065726 se refiere esencialmente a un procedimiento para la preparación de voriconazol y describe adicionalmente la preparación de un voriconazol en estado sólido con un perfil de impurezas definido. Específicamente, la solicitud WO 2006/065726 expone que para un voriconazol en estado sólido existe un área de menos de 0,17% según mediciones con HPLC de cada una de las siguientes impurezas: a) 2,4-difluoro-1*H*-1-il-1,2,4-triazolacetofenona; b) 6-etil-5-fluoropirimidina; c) 4-cloro-6-etil-5-fluoropirimidina; d) 6-[(1-(5-fluoropirimidinil)-6-etil]-4-cloro-5-fluoropirimidina; e) (2*R*,3*S*/2*S*,3*R*)-3-(4-cloro-5-fluoropirimidin-6-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol; f) (2*R*,3*R*/2*S*,3*S*)-3-(4-cloro-5-fluoropirimidin-6-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol; g) (2*R*,3*R*/2*S*,3*S*)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol y h) (2*S*,3*R*)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol. Cabe destacar de la lista anterior de impurezas la 2,4-difluoro-1*H*-1-il-1,2,4-triazolacetofenona, que también se puede identificar como 2,4-difluoro-2-(1*H*)-1,2,4-triazol-1-il acetofenona, con la siguiente estructura



40 No existe, sin embargo, una divulgación clara o de habilitación presentada por la solicitud de patente WO 2006/065726 de un perfil de impurezas asociado con una composición de voriconazol, ya sea preparado durante la formulación o presente en una forma farmacéutica final.

45 Según lo indicado anteriormente, por ejemplo con relación a la patente US 6632803, el voriconazol es conocido por ser inestable en agua. Esta inestabilidad puede constituir un problema para la preparación y almacenamiento de preparaciones líquidas de voriconazol que emplean típicamente vehículos acuosos, como agua para inyección, por ejemplo concentrados de voriconazol, soluciones de voriconazol listas para el uso y voriconazol liofilizado que se puede reconstituir en agua para inyección o una solución salina en la administración. Por lo tanto, existe la

5 necesidad de proporcionar soluciones acuosas que comprendan voriconazol con propiedades mejoradas para una formulación farmacéutica, en particular la estabilidad mejorada del voriconazol en un entorno acuoso. Existe también la necesidad de composiciones de voriconazol que muestren un perfil de impurezas deseado y que se puedan preparar de forma ventajosa mediante procedimientos eficaces de formulación. Estas composiciones, incluyendo las soluciones acuosas que comprenden voriconazol y los procedimientos de formulación de las mismas, se proporcionan ahora por medio de la presente invención sustancialmente como se describe en lo sucesivo con más detalles.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10 Las figuras 1 y 3 muestran cantidades en % p/p de 2,4-difluro-1*H*-1-il-1,2,4- triazolacetofenona, impureza A, en una solución acuosa según la presente invención que comprende voriconazol (1,00 g), hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (12,00 g), glicina (2,08 g) y agua para inyección (según sea necesario para 100 ml), en almacenamiento a temperatura ambiente y a 4 °C.

15 Las figuras 2 y 4 muestran una cantidad en % de voriconazol esencialmente constante (basadas según un % de cantidad inicial de voriconazol presente) en una solución acuosa según la presente invención que comprende voriconazol (1,00 g), hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (12,00 g), glicina (2,08 g) y agua para inyección (según sea necesario para 100 ml), nuevamente en almacenamiento a temperatura ambiente y a 4 °C.

20 La figura 5 muestra cantidades en % p/p de 2,4-difluro-1*H*-1-il-1,2,4- triazolacetofenona, impureza A, en una solución acuosa que comprende voriconazol (1,00 g), hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (12,00 g), cloruro de sodio (0,9 g) y agua para inyección (según sea necesario para 100 ml), en almacenamiento a temperatura ambiente y a 4 °C. La composición anterior se basa en excipientes de la técnica anterior, según se describe en el ejemplo 17 de EP 0440372B.

25 La figura 6 muestra cantidades en % de voriconazol (basadas según un % de una cantidad inicial de voriconazol presente) en una solución acuosa que comprende voriconazol (1,00 g), hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (12,00 g), cloruro de sodio (0,9 g) y agua para inyección (según sea necesario para 100 ml), nuevamente en almacenamiento a temperatura ambiente y a 4 °C. Nuevamente, la composición anterior se basa en excipientes de la técnica anterior, según se describe en el ejemplo 17 de EP 0440372B.

La figura 7 representa el difractograma de rayos X de polvo (XRD, por sus siglas en inglés) del voriconazol de forma I adecuado para su uso en las composiciones de la presente invención.

30 Las figuras 1 y 3 son representativas de un perfil de impurezas asociado con una solución intermedia acuosa según la presente invención y, específicamente, un perfil de impurezas asociado con la solución intermedia acuosa obtenida durante la preparación de la formulación 1 del ejemplo 1 de formulación descrito más adelante. Las figuras 2 y 4 son representativas de la estabilidad observada del voriconazol presente en una solución intermedia acuosa obtenido durante la preparación de la formulación 1 del ejemplo 1 de formulación descrito más adelante. Las figuras 5 y 6 son mediciones correspondientes pero para una solución acuosa comparativa con excipientes según lo descrito en el ejemplo 17 de EP 0440372B.

35 La temperatura ambiente según lo indicado anteriormente, y también más adelante, indica una temperatura ambiente del entorno que está típicamente comprendida en el rango de aproximadamente 20 a 25 °C.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

40 Según la presente invención, por lo tanto, se proporciona ahora una composición que comprende una forma farmacéutica final que comprende voriconazol, caracterizada por un perfil de impurezas en el que la 2,4-difluro-1*H*-1-il-1,2,4-triazolacetofenona está presente en una cantidad de menos que o igual a aproximadamente 0,17 % p/p.

45 La presente invención también proporciona una composición que comprende una solución acuosa que comprende voriconazol, que es una solución acuosa intermedia preparada durante la formulación de una forma farmacéutica final, caracterizándose la composición por un perfil de impurezas en el que al menos la 2,4-difluro-1*H*-1-il-1,2,4-triazolacetofenona está presente en una cantidad de menos que o igual a aproximadamente 0,17 de % p/p, en almacenamiento durante 96 horas a temperatura ambiente.

La presente invención también proporciona una solución acuosa que comprende voriconazol, caracterizada por una temperatura de colapso en el rango de aproximadamente -18 a -25 °C.

50 En el contexto de productos liofilizados, la temperatura de colapso (T<sub>c</sub>) es la temperatura en la que al calentar el producto liofilizado se debilita hasta el punto de no poder soportar su propia estructura, lo que propicia un secado incompleto, estabilidad inadecuada en la reconstitución y una apariencia del producto pobre. Típicamente, la temperatura de colapso se determina visualmente usando un microscopio criogénico equipado con una celda térmica en la placa del microscopio que permite la reproducción del proceso de liofilización. La evolución estructural de la muestra en la placa se puede observar a través de la lente. Esto permite la detección visual del colapso de muestra y la grabación de la temperatura (T<sub>c</sub>) en la que tiene lugar el colapso.

Preferentemente, una composición según la presente invención comprende además una ciclodextrina. Preferentemente, una composición según la presente invención comprende además glicina.

En una forma de realización preferida, por lo tanto, la presente invención proporciona además una composición que comprende voriconazol, una ciclodextrina y glicina. Preferentemente, la glicina está presente en una cantidad de estabilización.

Si una composición según la forma de realización preferida mencionada anteriormente de la presente invención comprende una forma farmacéutica final, es preferible que al menos la 2,4-difluro-1*H*-1-il-1,2,4-triazolacetofenona esté presente en una cantidad de menos que o igual a aproximadamente 0,17% p/p. La forma farmacéutica final puede ser una solución acuosa que comprende voriconazol seleccionado del grupo que consiste en una solución acuosa reconstituida basada en una composición en polvo que comprende voriconazol, preferentemente voriconazol liofilizado; un concentrado acuoso que comprende voriconazol; y una solución acuosa lista para usar que comprende voriconazol. Preferentemente, la forma farmacéutica final comprende una solución acuosa reconstituida basada en voriconazol liofilizado. Alternativamente, la forma farmacéutica final puede comprender una composición en polvo, preferentemente un polvo liofilizado, que comprende voriconazol. En el caso de un polvo liofilizado que comprende voriconazol, se prefiere además que este polvo liofilizado se caracterice además por un perfil de impurezas en el que al menos la 2,4-difluro-1*H*-1-il-1,2,4-triazolacetofenona esté presente en una cantidad de menos que o igual a aproximadamente 0,17 % p/p en almacenamiento durante tres años a temperatura ambiente.

Si una composición según la forma de realización preferida mencionada anteriormente de la presente invención comprende una solución acuosa que comprende voriconazol, es decir una solución acuosa intermedia preparada durante la formulación de una forma farmacéutica final, se prefiere que se caracterice por un perfil de impurezas en el que al menos la 2,4-difluro-1*H*-1-il-1,2,4-triazolacetofenona esté presente en una cantidad de menos que o igual a aproximadamente 0,17 % p/p en almacenamiento durante 96 horas a temperatura ambiente. Más preferentemente, el perfil de impurezas descrito anteriormente se puede definir como un perfil de impurezas en el que al menos la 2,4-difluro-1*H*-1-il-1,2,4-triazolacetofenona está presente en una cantidad de menos que o igual a aproximadamente 0,15 % p/p en almacenamiento durante 96 horas a temperatura ambiente; más preferentemente menos que o igual a aproximadamente 0,14 % p/p; más preferentemente menos que o igual a aproximadamente 0,13 % p/p; más preferentemente menos que o igual a aproximadamente 0,12 % p/p; más preferentemente menos que o igual a aproximadamente 0,11 % p/p; más preferentemente menos que o igual a aproximadamente 0,10 % p/p; más preferentemente menos que o igual a aproximadamente 0,09 % p/p; más preferentemente menos que o igual a aproximadamente 0,08 % p/p; más preferentemente menos que o igual a aproximadamente 0,07 % p/p; más preferentemente menos que o igual a aproximadamente 0,06 % p/p en almacenamiento durante 96 horas a temperatura ambiente.

Una composición según la presente invención puede ofrecer ventajas en distintas etapas del procedimiento de formulación. Por ejemplo, la presente invención puede proporcionar una solución acuosa intermedia que comprenda voriconazol sustancialmente según descrito anteriormente que se puede estabilizar preferentemente mediante la presencia de glicina nuevamente sustancialmente según lo descrito anteriormente y, de esta manera, se puede almacenar y/o "mantener" en distintas etapas del procedimiento de formulación durante periodos prolongados de tiempo en comparación con procedimientos de formulación de la técnica anterior mientras se continúa mostrando un perfil deseado de impurezas sustancialmente según lo descrito anteriormente. Una solución intermedia según la presente invención se puede procesar a una forma farmacéutica final, que puede representar de forma adecuada un producto liofilizado (que es adecuado para la reconstitución en una solución acuosa), o una solución reconstituida, o un concentrado acuoso o una solución acuosa lista para usar.

De forma alternativa, la presente invención puede proporcionar una composición que comprende una forma farmacéutica final que comprende voriconazol que, de modo similar, puede presentar un perfil deseado de impurezas nuevamente sustancialmente según lo descrito anteriormente como resultado de un efecto de estabilización preferentemente según lo proporcionado por la glicina. Según se hace referencia en la presente memoria descriptiva, "forma farmacéutica final" puede indicar una composición farmacéutica que se puede proporcionar comercialmente y que, según sea necesario, puede requerir una adición de uno o más excipientes farmacéuticos antes de su administración, como por ejemplo un concentrado acuoso que puede requerir dilución con un vehículo acuoso como por ejemplo agua para inyección, una solución salina o una composición liofilizada que puede requerir una reconstitución con un vehículo acuoso. Además, "forma farmacéutica final" como se refiere en la presente memoria descriptiva puede indicar una composición "lista para usar" como por ejemplo una solución de infusión que se encuentra en una forma adecuada para la administración directa a un paciente o una solución reconstituida que se basa en voriconazol liofilizado y que ha sido reconstituido con un vehículo acuoso.

El perfil deseado de impurezas y/o la estabilidad que pueden en particular asociarse con una solución acuosa intermedia que comprende voriconazol, preparada durante la formulación de una forma farmacéutica final de voriconazol, según la presente invención, se pueden ilustrar además con las figuras 1 a 4 y en comparación con las mediciones correspondientes realizadas para las composiciones basadas en excipientes de la técnica anterior ilustradas en las figuras 5 y 6. En las figuras 1 y 3, se presentan niveles bajos de 2,4-difluro-1*H*-1-il-1,2,4-triazolacetofenona como impureza (identificada en las figuras 1 y 3 como impureza A) en almacenamiento a temperatura ambiente y a 4 °C para una solución acuosa intermedia que comprende voriconazol, preparada durante la formulación de una forma farmacéutica final de voriconazol según la presente invención. En las figuras 2 y 4 se muestra una cantidad

5 esencialmente constante de voriconazol nuevamente en almacenamiento a temperatura ambiente y a 4 °C para una  
 10 solución acuosa intermedia que comprende voriconazol, preparada durante la formulación de una forma farmacéutica  
 final de voriconazol según la presente invención. En comparación, sin embargo, se puede ver que en la figura 5 se  
 presentan cantidades en aumento de 2,4-difluro-1*H*-1-il-1,2,4-triazolacetofenona como impureza (identificada en la  
 figura 5 como impureza A) en almacenamiento a temperatura ambiente para una solución con excipientes de la  
 técnica anterior según se presentan en el ejemplo 17 de la patente EP 0440372B. En particular, la 2,4-difluro-1*H*-1-il-  
 1,2,4-triazolacetofenona (impureza A) aumenta significativamente en almacenamiento a temperatura ambiente después de  
 72 horas. Asimismo, en comparación con la figura 6, se muestran cantidades en disminución de voriconazol en  
 almacenamiento a temperatura ambiente para una solución de la técnica anterior con excipientes según lo presentado  
 en el ejemplo 17 de la patente EP 0440372B. En particular, la cantidad de voriconazol disminuye significativamente  
 en almacenamiento a temperatura ambiente después de 72 horas, indicando una inestabilidad asociada con el  
 voriconazol en una solución con excipientes de la técnica anterior según se presenta en el ejemplo 17 de la  
 patente EP 0440372B.

Los resultados presentados en la figura 1 se pueden resumir en la siguiente tabla 2.

15

Horas	Impureza A	Impureza A
	% p/p Temperatura ambiente	% p/p 4°C
0	0,02	0,02
24	0,02	0,02
48	0,04	0,02
72	0,05	0,02
96	0,06	0,02

Tabla 2

Los resultados presentados en la figura 2 se pueden resumir en la siguiente tabla 3.

Horas	%	%
	Voriconazol Temperatura ambiente	Voriconazol 4°C
0	99,7	99,7
24	99,1	96,7
48	99,6	99,7
72	102,7	100,6
96	100,5	100,3

20

Tabla 3

Los resultados presentados en la figura 3 se pueden resumir en la siguiente tabla 4.

Horas	Impureza A % p/p Temperatura ambiente	Impureza A % p/p 4°C
0	0,03	0,03
24	0,04	0,03
48	0,06	0,03
72	0,07	0,03
96	0,08	0,03

Tabla 4

5 Los resultados presentados en la figura 4 se pueden resumir en la siguiente tabla 5.

Horas	% Voriconazol Temperatura ambiente	% Voriconazol 4°C
0	102,8	102,8
24	103,0	101,1
48	103,9	103,6
72	103,6	103,7
96	102,9	104,1

Tabla 5

Los resultados presentados en la figura 5 se pueden resumir en la siguiente tabla 6.

Horas	Impureza A % p/p Temperatura ambiente	Impureza A % p/p 4°C
0	0,04	0,04
24	0,07	0,04
48	0,13	0,05
72	0,11	0,05
96	0,28	0,04

Tabla 6

Los resultados presentados en la figura 6 se pueden resumir en la siguiente tabla 7.

Horas	% Voriconazol Temperatura ambiente	% Voriconazol 4°C
0	104,7	-
24	102,1	101,7
48	103,3	103,0
72	101,8	101,7
96	90,3	102,7

Tabla 7

Típicamente, si una composición según la presente invención puede comprender una solución acuosa, entonces un vehículo acuoso como se utiliza en la presente memoria descriptiva puede comprender agua esterilizada para inyección. Otros vehículos acuosos conocidos en la técnica y adecuados para uso con soluciones intravenosas incluyen soluciones acuosas de electrolitos (como por ejemplo una solución salina) y/o dextrosa. En la presente invención, una solución intermedia puede emplear típicamente agua para inyección como un vehículo acuoso. En el caso en el que la presente invención proporcione una solución reconstituida basada en voriconazol liofilizado como una forma farmacéutica final, se prefiere que el vehículo acuoso pueda comprender una solución salina.

Una solución acuosa proporcionada como forma farmacéutica final según la presente invención es típicamente una solución acuosa reconstituida basada en voriconazol liofilizado, o un concentrado acuoso que comprende voriconazol o una solución acuosa lista para usar que comprende voriconazol, que es adecuada para administración por vía intravenosa y, cuando sea adecuado, con un tratamiento de dosificación según se describe en la presente memoria descriptiva para VFEND™ por vía intravenosa. Según la presente invención, es particularmente preferida una forma farmacéutica final que es una solución acuosa reconstituida basada en un voriconazol liofilizado.

Otra forma farmacéutica final particularmente preferida según la presente invención comprende una composición liofilizada que comprende voriconazol, que se puede obtener, o es obtenible, a partir de una solución acuosa intermedia, según la presente invención sustancialmente según se describe anteriormente en la presente memoria descriptiva. Preferentemente, una composición liofilizada según la presente invención se puede además caracterizar por un perfil de impurezas sustancialmente según se describe anteriormente en la presente memoria descriptiva.

Una composición según la presente invención típicamente incluye voriconazol presente en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 2,00% p/v, una ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 6,00 a 40,00% p/v y glicina en una cantidad de aproximadamente 0,10 a 50,00% p/v. Particularmente en dichos porcentajes, la glicina presenta un efecto de estabilización sustancialmente según se describe anteriormente en la presente memoria descriptiva.

Típicamente, el voriconazol está presente en una cantidad de aproximadamente 1,00% p/v. Preferentemente, la ciclodextrina está presente en una cantidad de aproximadamente 9,00 a 40,00% p/v, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 9,00 a 30,00% p/v, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 12,00 a 30,00% p/v. Preferentemente, la glicina está presente en una cantidad de aproximadamente 0,50 a 25,00% p/v, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 1,00 a 10,00% p/v.

El voriconazol adecuado para su uso en una composición según la presente invención puede comprender voriconazol preparado según métodos de la técnica anterior y adecuado para uso farmacéutico. De forma ventajosa, el voriconazol utilizado para la preparación de las composiciones de la invención comprende menos que, igual a o aproximadamente 0,17% p/p, preferentemente menos que o igual a aproximadamente 0,15% p/p de 2,4-difluro-1H-1-il-1,2,4-triazolacetofenona en el que el porcentaje se refiere a la cantidad de compuesto de voriconazol. Preferentemente, el voriconazol ha sido sometido a una reducción del tamaño de partículas como por ejemplo mediante micronización o similares. El voriconazol de tamaño de partícula reducida que es adecuado para su uso en una composición según la presente invención puede estar caracterizado de forma adecuada por un factor de esfericidad de al menos 0,20, más preferentemente caracterizado por un factor de esfericidad en el rango de aproximadamente 0,20 a 0,70, preferentemente 0,20 a 0,60, preferentemente 0,20 a 0,50 e incluso más preferentemente caracterizado por un factor de esfericidad en el rango de aproximadamente 0,22 a 0,60 o 0,22 a 0,50.

5 El voriconazol adecuado para su uso en una composición según la presente invención puede estar también caracterizado de forma adecuada por referencia a su área de superficie específica como por ejemplo por un área de superficie específica en el rango de aproximadamente 0,5 m<sup>2</sup>/g a 2 m<sup>2</sup>/g y más preferentemente caracterizado por un área de superficie específica en el rango de aproximadamente 0,9 m<sup>2</sup>/g a 1,7 m<sup>2</sup>/g y en algunas formas de realización un área de superficie específica en el rango de aproximadamente 0,9 m<sup>2</sup>/g a 1,6 m<sup>2</sup>/g.

10 Típicamente, el voriconazol adecuado para su uso en una composición según la presente invención se caracteriza por (i) un factor de esfericidad de al menos 0,20 (más preferentemente un factor de esfericidad en el rango de aproximadamente 0,20 a 0,70 y aún más preferentemente un factor de esfericidad en el rango de aproximadamente 0,22 a 0,60) y (ii) un área de superficie específica en el rango de aproximadamente 0,5 m<sup>2</sup>/g a 2 m<sup>2</sup>/g (más preferentemente un área de superficie específica en el rango de aproximadamente 0,9 m<sup>2</sup>/g a 1,7 m<sup>2</sup>/g).

15 El voriconazol adecuado para su uso en una composición según la presente invención puede típicamente estar caracterizado además por referencia a su diámetro de Sauter. Según la presente invención, el voriconazol adecuado para su uso farmacéutico se caracteriza además por un diámetro de Sauter en el rango de aproximadamente 4 μm a 20 μm y más preferentemente se caracteriza por un diámetro de Sauter en el rango de aproximadamente 5 μm a 18 μm.

20 Típicamente, el voriconazol adecuado para su uso en una composición según la presente invención se puede caracterizar por (i) un factor de esfericidad de al menos 0,20 (más preferentemente un factor de esfericidad en el rango de aproximadamente 0,20 a 0,70 e incluso más preferentemente un factor de esfericidad en el rango de aproximadamente 0,22 a 0,60) y (ii) un área de superficie específica en el rango de aproximadamente 0,5 m<sup>2</sup>/g a 2 m<sup>2</sup>/g (más preferentemente un área de superficie específica en el rango de aproximadamente 0,9 m<sup>2</sup>/g a 1,7 m<sup>2</sup>/g) y (iii) un diámetro de Sauter en el rango de aproximadamente 4 μm a 20 μm (más preferentemente en el rango de aproximadamente 5 μm a 18 μm). De forma alternativa, el voriconazol puede estar caracterizado por (i) un área de superficie específica en el rango de aproximadamente 0,5 m<sup>2</sup>/g a 2 m<sup>2</sup>/g (más preferentemente un área de superficie específica en el rango de aproximadamente 0,9 m<sup>2</sup>/g a 1,7 m<sup>2</sup>/g) y (ii) un diámetro de Sauter en el rango de aproximadamente 4 μm a 20 μm (más preferentemente en el rango de aproximadamente 5 μm a 18 μm).

30 De forma adecuada, el voriconazol adecuado para su uso en una composición según la presente invención se somete a una reducción de tamaño mecánica e incluso más preferentemente se puede obtener mediante micronización, molienda o cualquier otro método conocido en la técnica para la reducción mecánica del tamaño de partículas (es decir, fragmentación mecánica) como por ejemplo corte, troceado, machacado, aplastado, trituración y similares de voriconazol de forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinidos. En una forma de realización preferida, la presente invención emplea voriconazol micronizado adecuado para uso farmacéutico, obtenido a partir del voriconazol de forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinidos. El término "micronizado", en el contexto de la presente memoria descriptiva, no está destinado a limitar el voriconazol para uso en la invención a un procedimiento particular para la preparación de pequeñas partículas de voriconazol. El término "micronizado", en el contexto de la presente memoria descriptiva, está por lo tanto destinado a indicar un material formado por pequeñas partículas, típicamente partículas de voriconazol con tamaño de partículas D<sub>90</sub> de menos de aproximadamente 250 μm, típicamente menos de aproximadamente 150 μm y más típicamente menos de aproximadamente 100 μm. Por lo tanto, generalmente y según se describe anteriormente, las partículas pequeñas de voriconazol adecuadas para su uso en una composición según la presente invención se pueden obtener a partir de cualquier método conocido en la técnica para la reducción mecánica del tamaño (es decir, fragmentación mecánica) del voriconazol de forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinidos, que incluye uno cualquiera o más de corte, troceado, machacado, aplastado, molienda, micronización y trituración. Preferentemente, las partículas pequeñas de voriconazol se obtienen a partir de la micronización o molienda de voriconazol de forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinidos.

45 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, la frase "forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinidos" indica los cristales que no son cristales tipo agujas o placas tal como se describen y preparan en IPCOM000125373D. Dicha frase "forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinidos" se puede entender además con referencia a su proceso de preparación y en particular al disolvente de cristalización específico empleado que facilita la formación de dichos cristales de "forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinidos". Específicamente, por lo tanto, el voriconazol de "forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinidos" tal como se describe en la presente memoria descriptiva se puede caracterizar además como voriconazol cristalizado a partir de un sistema disolventes seleccionado del grupo que consiste en isopropanol, mezcla de metiletilcetona / ciclohexano, mezcla de etanol / ciclohexano y mezcla de dimetilcarbonato / ciclohexano, especialmente isopropanol e incluso de forma más adecuada como voriconazol cristalizado a partir de isopropanol como un disolvente de cristalización empleando un proceso sustancialmente según se describe en el ejemplo 1 de preparación de voriconazol de la presente memoria descriptiva o según se describe en IPCOM000125373D. Al mostrar una "forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinidos", se puede entender además que el voriconazol empleado como material de partida para obtener un voriconazol adecuado para su uso en la presente invención, se puede además caracterizar como un material que comprende una red cristalina pero con una forma externa imperfecta o indefinida con referencia a los

hábitos cristalinos regulares ya caracterizados y definidos en la técnica, en particular una forma externa imperfecta o indefinida con referencia a los cristales tipo agujas o placas.

La densidad ( $\rho$ ) de un cristal es un valor constante para una forma cristalina específica de voriconazol. En este aspecto, el voriconazol adecuado para su uso en una composición según la presente invención corresponde al voriconazol de forma I, que muestra un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente idéntico al difractograma de rayos X de polvo descrito en IPCOM000125373D y, por consiguiente, sustancialmente idéntico al difractograma de rayos X de polvo simulado calculado a partir de los datos cristalinos descritos por K. Ravikumar y col. en Acta Cryst. (2007), E63, o565-o567. De esta manera, el voriconazol adecuado para su uso en una composición según la presente invención puede estar además caracterizado de forma adecuada por un valor de densidad cristalina de  $1,442 \text{ g/cm}^3$  a  $21 \text{ }^\circ\text{C}$ , un valor descrito que es constante para todas las muestras del voriconazol de forma I. Esta densidad cristalina descrita sustancialmente como se describe en la presente memoria descriptiva se basa en la estructura de los cristales del voriconazol de forma I y, como tal, se entiende que es un valor de caracterización exacto adicional para el voriconazol adecuado para su uso en una composición según la presente invención, que típicamente corresponde a la forma cristalina I. También se entiende que la densidad de un sólido se puede medir experimentalmente utilizando un picnómetro, si la estructura cristalina no está disponible. Sin embargo, la densidad real y precisa se refiere a una masa de material sólido dividido por su volumen exacto sin porosidad y que se puede calcular directamente basándose en la estructura cristalina del compuesto según lo determina la cristalografía de rayos X (véase F.M. Richards, P.F. Lindley, Determination of the density of solids, International Tables for Crystallography, Springer, 2006). Por lo tanto, se sabe que la densidad ( $\rho$ ) cristalina es un valor constante para una forma cristalina específica de voriconazol.

El voriconazol adecuado para su uso en una composición según la presente invención puede estar además caracterizado de forma adecuada por una densidad de partículas experimental en el rango de aproximadamente  $1,300 \text{ g/cm}^3$  a  $1,450 \text{ g/cm}^3$ , más típicamente una densidad de partículas experimental medida en el rango de aproximadamente  $1,320 \text{ g/cm}^3$  a  $1,400 \text{ g/cm}^3$  e incluso más típicamente una densidad de partículas experimental medida de aproximadamente  $1,36 \text{ g/cm}^3$ , cuyos valores se miden mediante una picnometría. Según se reconoce en la técnica, es posible que los valores para dicha densidad de partículas experimental medida presenten alguna variación del valor de caracterización exacto mencionado anteriormente para la densidad basada en la estructura cristalina.

El voriconazol adecuado para su uso en una composición según la presente invención puede prepararse mediante un proceso que comprende: (a) proporcionar voriconazol con forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinidos según se ha descrito anteriormente y (b) someter el voriconazol del paso (a) a la reducción mecánica del tamaño de las partículas (es decir, fragmentación mecánica) para al menos modificar el factor de esfericidad y/o área de superficie específica y opcionalmente, cuando sea apropiado, también el diámetro de Sauter y/o  $D_{90}$  del mismo, proporcionando voriconazol sustancialmente según lo descrito anteriormente.

Típicamente, la reducción mecánica del tamaño de las partículas / fragmentación según se hace referencia en el paso (b) comprende el corte, troceado, machacado, aplastado, molienda, micronización o trituración del voriconazol del paso (a), preferentemente comprende la molienda o micronización y típicamente mediante una molienda que comprende molienda de chorro de aire o molienda de púas.

Preferentemente, las condiciones de molienda comprenden los siguientes pasos: (i) molienda del voriconazol con forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinidos según se describe anteriormente en la presente memoria descriptiva; (ii) tamizado de los cristales molidos a través de una pantalla de  $250 \text{ }\mu\text{m}$  o menos; (iii) separación de cristales tamizados; (iv) si hubiera cristales no tamizados restantes, repetición de los pasos (i) a (iii); y (v) combinación de los cristales tamizados. La molienda preferentemente comprende la molienda de púas y más preferentemente se realiza en un molino de púas de acero inoxidable a  $7000 \text{ rpm}$ . La pantalla de  $250 \text{ }\mu\text{m}$  o menos es preferentemente una pantalla de  $150 \text{ }\mu\text{m}$  o menos y más preferentemente una pantalla de  $100 \text{ }\mu\text{m}$  o menos.

De forma adecuada, el voriconazol con forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinidos según se refiere en el paso (a) se obtiene a partir de la cristalización del voriconazol a partir de un sistema disolvente seleccionado del grupo que consiste en isopropanol, mezcla de metiletilcetona / ciclohexano, mezcla de etanol / ciclohexano y mezcla de dimetilcarbonato / ciclohexano. Se prefiere especialmente el uso de isopropanol.

Típicamente, una ciclodextrina presente en una composición según la presente invención sustancialmente según se describe anteriormente en la presente memoria descriptiva puede comprender cualquier ciclodextrina adecuada para uso farmacéutico. Preferentemente, sin embargo, la ciclodextrina comprende hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina. En el campo farmacéutico se reconoce que la inclusión de una ciclodextrina en una composición farmacéutica puede causar un aumento de la toxicidad asociada y, como tal, una menor cantidad de impurezas, como por ejemplo al menos la 2,4-difluoro-1H-1-il-1,2,4-triazolacetofenona asociada con una composición según se proporciona en la presente invención que, de esta manera, proporciona un perfil de toxicología deseado general para una composición según la presente invención.

La presente invención proporciona además procesos para la preparación de una composición según la presente invención sustancialmente como se describe anteriormente en la presente memoria descriptiva.

La presente invención asimismo proporciona un proceso para la preparación de una solución acuosa que

comprende voriconazol, que es una solución acuosa intermedia preparada durante la formulación de una forma farmacéutica final, proceso que proporciona una solución acuosa intermedia que comprende voriconazol caracterizado por un perfil de impurezas en el que al menos la 2,4-difluoro-1H-1-il-1,2,4-triazolacetofenona está presente en una cantidad de menos que o igual a aproximadamente 0,17 de % p/p en almacenamiento durante 96 horas a temperatura ambiente.

Se prefiere que un proceso según la presente invención comprenda además proporcionar glicina en la solución acuosa anteriormente descrita. También se prefiere que un proceso según la presente invención comprenda además proporcionar una ciclodextrina en la solución acuosa anteriormente descrita. Preferentemente, la ciclodextrina comprende hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina a la que también se hace referencia anteriormente.

Típicamente, en un proceso según la presente invención, el voriconazol se incluye para estar presente en una composición según la presente invención en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 2,00% p/v, una ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente 6,00 a 40,00% p/v y glicina en una cantidad de aproximadamente 0,10 a 50,00% p/v. Particularmente, en dichos porcentajes, la glicina muestra un efecto de estabilización sustancialmente como se describe anteriormente en la presente memoria descriptiva. Más preferentemente, sin embargo, la ciclodextrina se incluye para estar presente en una composición según la presente invención en una cantidad de aproximadamente 9,00 a 40,00% p/v, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 9,00 a 30,00% p/v, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 12,00 a 30% p/v. Más preferentemente, la glicina se incluye para estar presente en una composición según la presente invención en una cantidad de aproximadamente 0,50 a 25,00% p/v, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 1,00 a 10,00% p/v.

Típicamente, un proceso según la presente invención además comprende convertir una solución acuosa intermedia según se describe anteriormente en una forma farmacéutica final. La forma farmacéutica final puede comprender una solución acuosa, como por ejemplo una solución acuosa reconstituida basada en voriconazol liofilizado, un concentrado acuoso que comprende voriconazol o una solución acuosa lista para usar que comprende voriconazol, que son adecuados para administración por vía intravenosa y, cuando corresponda, con un régimen de dosificación como se describe anteriormente en la presente memoria descriptiva para el VFEND<sup>TM</sup> aprobado por vía intravenosa. Se prefiere que una solución acuosa de forma farmacéutica final preparada mediante un proceso según la presente invención sea una solución acuosa reconstituida basada en voriconazol liofilizado.

Asimismo, también se prefiere que un proceso para la preparación de una solución acuosa de forma farmacéutica final se realice en presencia de una atmósfera inerte para facilitar de forma deseada la provisión de una solución acuosa de forma farmacéutica final con un perfil de impurezas según la presente invención sustancialmente como se describe anteriormente en la presente memoria descriptiva.

En el caso en el que un proceso según la presente invención se utilice además para preparar una composición liofilizada y/o una solución acuosa reconstituida basada en la misma, se prefiere además que una solución acuosa intermedia sustancialmente según se describe anteriormente esté sujeta además a filtración, rellenado en viales esterilizados y que posteriormente sea liofilizada y, cuando sea apropiado, reconstituida con un vehículo acuoso.

Típicamente, un proceso de liofilización empleado para preparar una composición liofilizada según la presente invención se caracteriza por una temperatura de colapso en el rango de aproximadamente -18 a -25 °C. Además, se prefiere típicamente que un proceso de liofilización empleado para preparar una composición liofilizada según la presente invención se caracterice por una temperatura de sublimación en el rango de aproximadamente -27 a -30 °C. Una temperatura de colapso en dicho proceso de liofilización asociada con una solución acuosa según la presente invención se puede entender como que es energéticamente favorable en comparación con, por ejemplo, una temperatura de colapso en un proceso de liofilización para una solución acuosa basada en excipientes conocidos en la técnica. En particular, una solución acuosa que comprende voriconazol, una ciclodextrina y cloruro de sodio, que es representativa de excipientes conocidos a partir de la patente EP 0440372B según se analiza anteriormente en la presente memoria descriptiva, muestra una temperatura de colapso de aproximadamente -37 °C en un proceso de liofilización y, como tal, está asociada a una entrada adicional de energía para lograr la liofilización.

La presente invención asimismo proporciona una composición que comprende una solución acuosa que comprende voriconazol, que ha sido o está destinada a la liofilización, estando dicha solución acuosa caracterizada por una temperatura de colapso en el rango de aproximadamente -18 a -25 °C.

La presente invención además proporciona una composición que comprende una solución acuosa que comprende voriconazol, que ha sido o está destinada a la liofilización, estando dicha solución acuosa caracterizada por una temperatura de sublimación en el rango de aproximadamente -27 a -30 °C.

La presente invención también proporciona un método para el uso de glicina para estabilizar una composición que comprende voriconazol, comprendiendo dicho método proporcionar glicina en una cantidad de estabilización en una composición que comprende voriconazol. La presente invención además proporciona un método para el uso de glicina para estabilizar una composición que comprende una solución acuosa que comprende voriconazol, comprendiendo dicho método proporcionar glicina en una cantidad de estabilización en una solución acuosa que comprende voriconazol. La presente invención

asimismo proporciona un método para el uso de glicina para estabilizar una composición que comprende una forma farmacéutica final liofilizada que comprende voriconazol., comprendiendo dicho método proporcionar glicina en una cantidad de estabilización en dicha forma farmacéutica final liofilizada. La presente invención también proporciona glicina para su uso en la estabilización de voriconazol cuando se encuentra presente en una composición, más preferentemente glicina para su uso en la estabilización de voriconazol cuando se encuentra presente en una composición que comprende una solución acuosa que comprende voriconazol, o glicina para su uso en la estabilización de voriconazol cuando se encuentra presente en una composición que comprende una forma farmacéutica final liofilizada que comprende voriconazol. En el caso de una forma farmacéutica final, se prefiere que la glicina estabilice la misma en la que al menos la 2,4-difluoro-1*H*-1-il-1,2,4-triazolacetofenona está presente en una cantidad de menos que o igual a aproximadamente 0,17 de % p/p. En el caso de una solución acuosa intermedia preparada durante la formulación de una forma farmacéutica final de voriconazol, se prefiere que la glicina estabilice la misma en la que al menos la 2,4-difluoro-1*H*-1-il-1,2,4-triazolacetofenona está presente en una cantidad de menos que o igual a aproximadamente 0,17 % p/p en almacenamiento durante 96 horas a temperatura ambiente.

La presente invención además proporciona glicina para su uso como agente de isotonicidad, en particular para su uso como un agente de isotonicidad en una solución acuosa que comprende voriconazol.

Las composiciones de voriconazol proporcionadas según la presente invención son adecuadas para su uso en el tratamiento de infecciones por hongos y, como tal, la presente invención también proporciona un método de tratamiento de una infección por hongos mediante la administración al paciente de una cantidad eficaz de una composición de voriconazol según la presente invención sustancialmente como se describe anteriormente en la presente memoria descriptiva.

El término "aproximadamente" utilizado en la presente invención precediendo un número y haciendo referencia al mismo significa cualquier valor que se encuentre dentro del rango definido por el número  $\pm 10\%$  de su valor, preferentemente un rango definido por el número  $\pm 5\%$ , más preferentemente un rango definido por el número  $\pm 2\%$ , aún más preferentemente un rango definido por el número  $\pm 1\%$ . Por ejemplo: "aproximadamente 10" significa que se encuentra en el rango de 9 a 11, preferentemente en el rango de 9,5 a 10,5, más preferentemente en el rango de 9,8 a 10,2 y aún más preferentemente en el rango de 9,9 a 10,1.

Ahora la presente invención se ilustrará además por referencia a los siguientes ejemplos, que no limitan el alcance de la invención de modo alguno.

#### EJEMPLOS

Condiciones experimentales generales para la caracterización del voriconazol adecuado para uso en soluciones acuosas de la invención

#### Método de distribución del tamaño de las partículas

La medición del tamaño de las partículas del voriconazol se obtiene utilizando un analizador de tamaño de partículas Malvern Mastersizer S equipado con un láser de helio-neón de 2 milivatios y un sistema de lentes de transformada de Fourier. La muestra se analiza con una lente de 2,40 mm. La unidad de muestra es una célula agitada de la unidad de dispersión de muestra de pequeño volumen MS1. El agente dispersante es agua desionizada. Se supone que la distribución del tamaño de las partículas sigue una distribución normal.

Modelo de análisis: polidisperso. Presentación de ajuste: 3\_WATERF. IR de la partícula = (1,6800, 0,01). IR del dispersante = 1,33.

Se preparan muestras para análisis humedeciendo una cantidad pesada de voriconazol (aproximadamente 250 mg) con 20 ml de una solución al 0,1% de Tween 20 en agua desionizada. Esta muestra se somete a ultrasonidos durante 2 minutos y se entrega gota a gota a la célula de medición del fondo y corregida previa rellena con dispersante (agua desionizada) hasta que el oscurecimiento alcanza el nivel deseado. Las distribuciones de volumen se obtienen durante al menos seis mediciones. Para la caracterización, los valores de  $D_{10}$ ,  $D_{50}$  y  $D_{90}$  (por volumen),  $D[4,3]$  (diámetro medio por volumen) y  $D[3,2]$  (diámetro medio por área de superficie a volumen o diámetro de Sauter) se enumeran específicamente, cada uno de ellos indicando el valor medio de los valores medidos disponibles para cada parámetro de caracterización.

La notación  $D_x$  [también escrita  $D(v, 0.X)$ ] significa que un  $X\%$  de las partículas tienen un diámetro menor al diámetro  $D$  especificado. Por lo tanto, un  $D_{90}$  [o  $D(v, 0,9)$ ] de 100  $\mu\text{m}$  significa que el 90% de las partículas tienen un diámetro menor que 100  $\mu\text{m}$ .

#### Microscopía óptica

Una muestra sólida (que contiene cristales de voriconazol) se monta en un portaobjetos y se analiza utilizando un microscopio Olympus BX41. Las micrografías se obtienen a un aumento de 40 X.

#### Método de área de superficie específica

5 El área de superficie específica BET (Brunauer, Emmett y Teller) para el voriconazol se mide utilizando un equipo Micromeritics™ GEMINI V (GEMINI CONFIRM V2.00 Software™). La muestra para análisis se desgasifica a 30 °C durante 10 minutos y a 80 °C durante una hora. La determinación de la adsorción de N<sub>2</sub> a 77 K se mide para presiones relativas en el rango de 0,02 a 0,2 para una cantidad pesada de voriconazol (es decir, aproximadamente 0,5g).

#### Densidad (picnometría)

10 La densidad de las muestras de voriconazol se determina a 25 °C utilizando un picnómetro de vidrio de 50 ml. En el picnómetro se coloca una cantidad previamente pesada de aproximadamente 1 g de voriconazol y se rellena el volumen con n-heptano, en el que el voriconazol es prácticamente insoluble a la temperatura de trabajo. La densidad de la muestra de voriconazol ( $\rho_S$ ) se puede determinar a partir de la densidad conocida del n-heptano ( $\rho_H$ : 0,685 g/cm<sup>3</sup>), el peso del picnómetro relleno solo con n-heptano ( $W_H^0$ ), el peso del picnómetro que contiene voriconazol y n-heptano ( $W_{S+H}$ ) y el peso del voriconazol ( $W_S$ ):

$$15 \quad \rho_S = \frac{W_S \cdot \rho_H}{W_H^0 + W_S - W_{S+H}}$$

La densidad de las muestras de voriconazol se determina tres veces, siendo el resultado indicado la media de los tres valores disponibles para cada muestra.

#### 20 Difracción de rayos X de polvo (XRD)

El difractograma de rayos X de polvo se obtiene utilizando un difractómetro RX SIEMENS D5000 con un goniómetro vertical y un tubo anódico de cobre, radiación CuK $\alpha$ ,  $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ .

#### Método HPLC

25 La separación cromatográfica se realiza en una columna Symmetry C18, 3,5  $\mu\text{m}$ , de 4,6 mm x 150 mm.

La fase móvil A es un tampón de formiato de amonio de 0,010 M, pH 4,0, que se prepara a partir de 0,63 g de HCOONH<sub>4</sub> disueltos en 1000 ml de agua, ajustando el pH a 4,0 con ácido fórmico. La fase móvil se mezcla y filtra a través de una membrana de nailon de 0,22  $\mu\text{m}$  bajo vacío.

30 La fase móvil B es acetonitrilo.

La cromatografía se programa de la siguiente manera:

35 Fase móvil A al 75% de 0 a 13 min iniciales, fase móvil A gradiente lineal hasta el 40% de 13 a 25 min, fase móvil A al 40% isocrática de 25 a 35 min, fase móvil A gradiente lineal hasta el 25% de 35 a 40 min, fase móvil A al 25% isocrática de 40 a 55 min, fase móvil A gradiente lineal hasta el 75% de 55 a 60 min y equilibrado de 60 a 65 min con fase móvil A al 75%.

La cromatografía está equipada con un detector a 254 nm y la velocidad de flujo es 1,0 ml/min a 20-25 °C.

#### Ejemplo 1

40 Se disuelven 6,32 kg de voriconazol con 16,6 l de isopropanol a temperatura de reflujo. La solución se enfría a 0-2 °C y se agita a esa temperatura durante 1 hora. La suspensión resultante se filtra, lavando la torta con 2,5 l de isopropanol. Después del secado, se obtienen 4,90 kg de un sólido blanco (rendimiento del 77,5%) correspondiente al voriconazol. Microscopía óptica: Cristales con forma cristalina indefinida. XRD: Forma I, véase la figura 7.

#### Ejemplo 2

45 El voriconazol en forma de cristales con forma indefinida obtenido según el ejemplo 1 se microniza utilizando un micronizador TL de acero inoxidable funcionando a una presión Venturi de 5 bar y una presión de molino de 3 bar. Densidad

(picnometría): 1,35 g/cm<sup>3</sup>. Distribución del tamaño de las partículas: D<sub>10</sub>: 7,4 μm, D<sub>50</sub>: 29,7 μm, D<sub>90</sub>: 102,8 μm; D[4,3]: 44,5 μm; D[3,2]: 15,4 μm. Área de superficie específica (BET): 0,9319 m<sup>2</sup>/g. Microscopía óptica: Producto micronizado.

Ejemplos 3 a 6

5 El voriconazol en forma de cristales con forma cristalina indefinida obtenido según el ejemplo 1 se microniza utilizando un micronizador TL de acero inoxidable funcionando a una presión Venturi de 5 bar y una presión de molino de 3 bar.

Los resultados para 4 lotes diferentes se resumen en la tabla 8.

Ejemplo	Densidad medida (g/cm <sup>3</sup> )	Distribución del tamaño de las partículas (μm)					Área de superficie específica (m <sup>2</sup> /g)
		D <sub>10</sub> :	D <sub>50</sub>	D <sub>90</sub>	D[4,3]	D[3,2]	
3	1,33	6,0	21,7	56,2	27,3	12,2	1,0997
4	1,32	6,0	22,4	64,0	30,3	12,3	1,0992
5	1,37	7,6	32,3	92,7	42,8	15,8	1,1451
6	1,40	8,6	33,4	92,3	43,3	17,2	0,9769

Tabla 8

Ejemplo 7

10 El voriconazol en forma de cristales con forma cristalina indefinida obtenido según el ejemplo 1 se muele y tamiza a través de una pantalla de 100 μm. Los cristales tamizados se separan y el resto de los cristales se muelen y tamizan nuevamente a través de una pantalla de 100 μm. Esta molienda y tamizado se repiten con el resto de los cristales (es decir, los cristales que no atraviesan la pantalla de tamizado de 100 μm) hasta que todos los cristales se tamicen a través de la pantalla de 100 μm. Finalmente, se combinan los cristales tamizados. La molienda se realiza con un molino de pásas de acero inoxidable a 7000 rpm. Distribución del tamaño de las partículas: D<sub>10</sub>: 7,5 μm, D<sub>50</sub>: 25,3 μm, D<sub>90</sub>: 57,4 μm; D[4,3]: 24,9 μm; D[3,2]: 14,3 μm; área de superficie específica (BET): 1,1032 m<sup>2</sup>/g.

Ejemplo 8

20 El voriconazol obtenido según el ejemplo 7 se microniza dos veces con un micronizador TL de acero inoxidable funcionando a una presión Venturi de 7 bar y una presión de molino de 5 bar. Distribución del tamaño de las partículas: D<sub>10</sub>: 2,5 μm, D<sub>50</sub>: 7,3 μm, D<sub>90</sub>: 29,9 μm; D[4,3]: 14,2 μm; D[3,2]: 5,2 μm; área de superficie específica (BET): 1,5910 m<sup>2</sup>/g.

Ejemplo 9

25 Los factores de esfericidad para algunos lotes de voriconazol micronizado obtenido a partir de cristales con formas indefinidas se calculan utilizando el valor de densidad de partículas medido o el valor de densidad de cristales descrito y se resumen en las tablas 9 y 10, respectivamente.

Ejemplo	ρ (g/cm <sup>3</sup> )	D <sub>MVS</sub> (μm)	S <sub>w</sub> (m <sup>2</sup> /g)	<sup>a</sup> Ψ <sub>w</sub>
2	1,35	15,4	0,9319	0,31
3	1,33	12,2	1,0997	0,34
4	1,32	12,3	1,0992	0,34
5	1,37	15,8	1,1451	0,24
6	1,40	17,2	0,9769	0,25

<sup>a</sup>Valor calculado utilizando el valor de densidad de partículas medidas.

Tabla 9

Ejemplo	$\rho$ (g/cm <sup>3</sup> )	$D_{MVS}$ ( $\mu$ m)	$S_w$ (m <sup>2</sup> /g)	<sup>a</sup> $\Psi_w$
2	1,442	15,4	0,9319	0,29
3	1,442	12,2	1,0997	0,31
4	1,442	12,3	1,0992	0,31
5	1,442	15,8	1,1451	0,23
6	1,442	17,2	0,9769	0,23
7	1,442	14,3	1,1032	0,26
8	1,442	5,2	1,5910	0,50

<sup>b</sup>Valor calculado utilizando el valor de densidad de cristales informado.

Tabla 10

5 Según se reconoce en la técnica y sustancialmente según lo analizado anteriormente en la presente memoria descriptiva, los valores para la densidad de partículas medidas es posible que presenten alguna variación con respecto al valor de caracterización exacto mencionado anteriormente para la densidad basada en la estructura cristalina, y una persona experta en la materia reconocería que la esfericidad podría calcularse basándose en cualquier valor. Los inventores prefieren, sin embargo, basar la esfericidad en el valor de caracterización exacto para la densidad basándose en la estructura de cristalina.

10 Ejemplo de formulación

Ejemplo 1

Formulación 1: (12% de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina):

<i>Ingrediente</i>	<i>Cantidad (g)</i>
Voriconazol	1,00
Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina	12,00
Glicina	2,08
Agua para inyección	hasta 100 ml

Tabla 11

Formulación 2: (30% de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina):

15

<i>Ingrediente</i>	<i>Cantidad (g)</i>
Voriconazol	1,00
Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina	30,00
Glicina	2,09
Agua para inyección	hasta 100 ml

Tabla 12

Formulación 3: (9% de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina):

<i>Ingrediente</i>	<i>Cantidad (g)</i>
--------------------	---------------------

Voriconazol	1,00
Hidroxipropil-β-ciclodextrina	9,00
Agua para inyección	hasta 100 ml

Tabla 13

Proceso:

5 La hidroxipropil-β-ciclodextrina se disuelve en el 80% del peso teórico del agua para inyección. La mezcla se agita durante aproximadamente 1 minuto con un agitador magnético hasta que se completa la disolución a temperatura ambiente. La solución resultante se calienta a aproximadamente 30 °C ± 4 °C. El voriconazol se pesa y añade a la solución anterior, manteniendo la temperatura a aproximadamente 30 °C ± 4 °C hasta que se completa la disolución del voriconazol. La glicina se pesa y añade a la solución anterior. Se detiene la calefacción. La solución se enfría a aproximadamente 20 a 25 °C antes de añadir agua para inyección según requerido para obtener un volumen final de 100 ml. Se miden el pH y la densidad de la solución resultante. La solución se filtra con filtros PVDF de 0,22 μm y se rellena en viales de vidrio de tipo I. Se realiza la liofilización.

10

## REIVINDICACIONES

1. Una composición en la forma de una forma farmacéutica final que comprende voriconazol, caracterizada por un perfil de impurezas en el que la 2,4-difluro-1*H*-1-il-1,2,4-triazolacetofenona está presente en una cantidad de menos que o igual a aproximadamente 0,17 % p/p, en la que el porcentaje hace referencia a la cantidad de voriconazol en la composición.
- 5 2. Una composición en la forma de una solución acuosa que comprende voriconazol, siendo dicha composición una solución acuosa intermedia preparada durante la formulación de una forma farmacéutica final, estando caracterizada dicha composición por un perfil de impurezas en el que la 2,4-difluro-1*H*-1-il-1,2,4-triazolacetofenona está presente en una cantidad de menos que o igual a aproximadamente 0,17 % p/p en almacenamiento durante 96 horas a temperatura ambiente, en la que el porcentaje hace referencia a la cantidad de voriconazol en la composición.
- 10 3. Una composición que comprende una solución acuosa que comprende voriconazol, caracterizada por que el producto resultante de liofilizar dicha composición posee una temperatura de colapso en el rango de aproximadamente -18 a -25 °C.
4. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que además comprende una ciclodextrina.
5. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que además comprende glicina.
- 15 6. Una composición que comprende voriconazol, una ciclodextrina y glicina.
7. Una composición según la reivindicación 6, caracterizada por un perfil de impurezas en el que la 2,4-difluro-1*H*-1-il-1,2,4-triazolacetofenona está presente en una cantidad de menos que o igual a aproximadamente 0,17 % p/p, en la que el porcentaje hace referencia a la cantidad de voriconazol en la composición.
- 20 8. Una composición según la reivindicación 1 o 7, o bien que comprende un polvo liofilizado o bien en la forma de una solución acuosa que comprende voriconazol seleccionado del grupo que consiste en una solución acuosa reconstituida basada en voriconazol liofilizado, un concentrado acuoso que comprende voriconazol o una solución acuosa lista para usar que comprende voriconazol.
9. Una composición según las reivindicaciones 1 u 8, caracterizada porque comprende un polvo liofilizado y además caracterizada por un perfil de impurezas en el que la 2,4-difluro-1*H*-1-il-1,2,4-triazolacetofenona está presente en una cantidad de menos que o igual a aproximadamente 0,17 % p/p en almacenamiento durante tres años a temperatura ambiente, en la que el porcentaje hace referencia a la cantidad de voriconazol en la composición.
- 25 10. Una composición según la reivindicación 6, en la forma de una solución acuosa intermedia preparada durante la formulación de una forma farmacéutica final
11. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.
- 30 12. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende voriconazol presente en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 2,00% p/v, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 1,00 p/v, una ciclodextrina presente en una cantidad de aproximadamente 6,00 a 40,00% p/v, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 9,00 a 40,00% p/v, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 9,00 a 30,00% p/v, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 12,00 a 30,00% p/v y glicina presente en una cantidad de aproximadamente 0,10 a 50,00% p/v, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,50 a 25,00% p/v, más preferentemente 1,00 a 10,00% p/v.
- 35 13. Un método para el uso de glicina para estabilizar una composición que comprende voriconazol, en particular una composición acuosa o una composición liofilizada, comprendiendo dicho método proporcionarglicina en una cantidad de estabilización en una composición que comprende voriconazol.
- 40 14. Uso de glicina como agente de isotonicidad en una solución acuosa que comprende voriconazol.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201131259

②② Fecha de presentación de la solicitud: 22.07.2011

③② Fecha de prioridad: **23-07-2010**

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/506** (2006.01)  
**A61K31/4196** (2006.01)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	XIULAN HUANG ET AL.: "Development and validation of an accurate L.C method for the quantitative determination of voriconazole in a new emulsion formulation". Chromatographia, 2008, vol. 68, páginas 649-652, página 651, párrafo 2.	1-3
X	SRINUBABU, G. ET AL.: "Development and validation of a HPLC method for the determination of voriconazole in pharmaceutical formulation using an experimental design". Talanta, 2007, páginas 1424-1429, página 1425, párrafos 2.3, 3.	1-3
X	WO 2006065726 A2 (DR' REDDYS LAB LTD) 22.06.2006, página 20, ejemplo 4	1
Y	EP 0440372 A1 (PFIZER LTD) 07.08.1991, página 19, ejemplo 17	1-14
Y	US 2002177611 A1 (MCSHANE JAMES) 28.11.2002, página 1, párrafo 17	1-14
A	WO 9858677 A1 (PFIZER LTD) 30.12.1998, todo el documento	1-14

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
11.07.2012

Examinador  
H. Aylagas Cancio

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 11.07.2012

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 4-14	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-3	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-14	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	XIULAN HUANG ET AL.: "Development and validation of an accurate L.C method for the quantitative determination of voriconazole in a new emulsion formulation". Chromatographia, 2008, vol. 68, páginas 649-652, página 651, párrafo 2.	
D02	SRINUBABU, G. ET AL.: "Development and validation of a HPLC method for the determination of voriconazole in pharmaceutical formulation using an experimental design". Talanta, 2007, páginas 1424-1429, página 1425, párrafos 2.3, 3.	
D03	WO 2006065726 A2 (DR REDDYS LAB LTD )	22.06.2006
D04	EP 0440372 A1 (PFIZER LTD)	07.08.1991
D05	US 2002177611 A1 (MCSHANE JAMES)	28.11.2002
D06	WO 9858677 A1 (PFIZER LTD)	30.12.1998

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La presente solicitud se refiere a una composición en la forma de una forma farmacéutica final que comprende voriconazol, caracterizada por un perfil de impurezas en el que la 2,4, difluoro 1 H-1-il- 1,2,4 triazolacetofenona está presente en una cantidad menor o igual a 0.17 % p/p. Esta composición comprende además ciclodextrina y glicina como agentes estabilizantes.

El documento D1 describe una emulsión de voriconazol estable durante al menos 24 horas, lo que implica que no hay productos de degradación formados durante este periodo.

El documento D2 se refiere a un análisis por HPLC de una solución acuosa de voriconazol que no se descompone al menos durante el análisis (ver párrafo 2.3 y 3) en donde se dice que no se observa descomposición durante el análisis.

El documento D3 describe la preparación de un voriconazol cristalino que es un 99.96% puro

Los documentos D1 y D2 estudian, respectivamente la estabilidad de emulsiones de voriconazol (documento D1 página 651, párrafo 2) y de soluciones de voriconazol (documento D2, página 1425, párrafos 2.3, y 3). Los resultados demuestran que son estables en periodos en los que no existen productos de degradación.

Por lo tanto, según lo divulgado en los documentos D1-D3, las reivindicaciones 1 - 3 de la presente solicitud carecen de novedad y de actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.

El documento D4 describe una solución acuosa que comprende voriconazol y ciclodextrina (ejemplo 17, página 19).

La diferencia entre las composiciones del documento D4 y las de las reivindicaciones 4 a 12 de la presente solicitud es la presencia de glicina, que se emplea como agente estabilizante. Es conocido (ver documento D5) que la glicina es un agente isotónico que tiene un efecto estabilizante sobre los compuesto azo-heterocíclicos. Puesto que el voriconazol es un compuesto de este tipo, sería obvio para un experto en la materia la incorporación de la glicina en composiciones de voriconazol con razonables expectativas de éxito y de cara a la resolución del mismo problema técnico, esto es, la estabilidad de formas farmacéuticas de voriconazol.

La misma objeción es válida para las reivindicaciones 13 y 14.

Por lo tanto, en base a los documentos D4 y D5, las reivindicaciones 4-14 carecen de actividad inventiva según el artículo 8.1 de la L.P.